

Ink. t. Patentverket

1997-10-10

Första Posten

☒ BEKRÄFTAV TELEFAX - ANSÖKAN

Likalydande ansöknings-text har ingivits

via telefax (datum) 97-10-08

Ans. nr. 9703669-3

<b>UPPFINNINGENS BENÄMNING</b>	Alster och beredning innefattande mjölksyrabakterier.		
<b>SÖKANDE</b> Namn och adress. Om ombud saknas ange även Ert telefonnummer. För juridisk person anges organisationsnummer.	SCA Mölnlycke AB 405 03 GÖTEBORG	971010 1161124 230 9703669-3 ***800.00 971010 1161125 231 9703669-3 ***3000.00 971010 1161127 234 9703669-3 ***3200.00 971010 1161128 232 9703669-3 ***600.00	Organisationsnummer
<b>UPPFINNARE</b> Namn och adress	V.g. se bifogat blad.		
<b>OMBUD</b> Namn, adress och telefonnummer	<input type="checkbox"/> Undertecknad sökande befullmäktigad härmed nedanstående upptagna svenska ombud att företräda mig i allt som rör denna patentansökning och i allt som rör det eventuellt beviljade patentet. <input checked="" type="checkbox"/> Sökande befullmäktigad nedanstående svenska ombud genom separat fullmakt. Albihn West AB Box 142 401 22 GÖTEBORG Tel 031 - 60 01 00 Ombudets ref nr 107982 ARE/MJ		
<b>BEGÄRAN OM PRIORITET</b> Datum, land och ansökningsnummer			
<b>VID DEPOSITION AV MIKROORGANISM</b>	Depositionsmyndighet Depositionsdatum Depositionsnr		
<b>VID AVDELAD ELLER UTBRUTEN ANSÖKNING</b>	Stamansökningar Begärd löpdag		
<b>BEGÄRAN OM ITS-GRANSKNING</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Nyhetsgranskning av internationellt slag		
<b>BILAGOR</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Beskrivning, patentkrav och sammandrag i tre exemplar <input checked="" type="checkbox"/> 2 ritningar i 3 exemplar <input checked="" type="checkbox"/> Överlåtelsehandling <input checked="" type="checkbox"/> Fullmakt <input type="checkbox"/> Sekvenslista på diskett EPOs program Patent In <input type="checkbox"/> Prioritetsbevis		
<b>AVGIFT</b>	<input type="checkbox"/> Ansökningsavgift 3.800 kr <input checked="" type="checkbox"/> Ansökningsavgift med ITS-granskning 7.000 kr <input checked="" type="checkbox"/> Tilläggsavgift, 100 kr för varje patentkrav utöver tio, 600 kr <input checked="" type="checkbox"/> Diariebevis: 20 kr		
<b>BETALNINGSSÄTT</b>	<input type="checkbox"/> Postgiro <input type="checkbox"/> Bankgiro <input checked="" type="checkbox"/> Check <input type="checkbox"/> Kontant		

Göteborg den 8 oktober 1997

Ort, datum

ALBIHN WEST AB

  
Underskrift

Anette Romare

**Albihn West AB /MJ**

Sida 1  
1997-10-08

Uppfinnare för ärende: 107982

Andersson, Rolf

Vallmovägen 11  
435 31 MÖLNLYCKE

Bo Runeman

Jons Väg 6  
433 75 JONSERED

Eva Grahn Håkansson

Nygatan 74  
903 31 UMEÅ

Stellan Håkansson

Nygatan 74  
903 31 UMEÅ

Stig E. Holm

N. Gimonäsvägen 25  
907 38 UMEÅ

Ulla Forsgren-Brusk

Plommonvägen 35  
435 43 PIXBO

## TITEL:

5

Alster och beredning innefattande mjölksyrabakterier.

## TEKNISKT OMRÅDE:

10

Föreliggande uppfinning hänför sig till ett alster innefattande mjölksyrabakterier vilket alster är anordnat för att bäras i kontakt med en användares hud i perineum.

## BAKGRUND:

15

Infektioner i det urogenitala området är ett problem hos många individer. I och runt tarmöppningen finns såväl ett stort antal olika slag av mikroorganismer som stor numerär av sagda mikroorganismer. Det är känt, att en orsak till många infektioner i det urogenitala området är, att mikroorganismer ur personens egen tarmflora sprids från tarmöppningen över perineum till urogenitala organ och där förorsakar infektioner.

20

25

Det råder vanligtvis en ekologisk balans mellan olika mikroorganismer på hud och slemhinnor, och den normala mikrobiologiska florans har stor betydelse för att förhindra etablering av oönskade mikroorganismer. Härvid spelar bland annat mjölksyrabakterier en aktiv roll. Det finns dock situationer, när detta naturliga försvarssystem inte räcker till, utan störs så att potentiellt patogena mikroorganismer kan etablera sig och ge upphov till infektion t. ex. i samband med medicinering, dålig hygien eller förändringar på hud och slemhinnor.

30

35

Mikroorganismer som kan vara associerade till uppkomsten av sagda problem är t. ex. mikroorganismer ur genera Escherichia, Enterococcus, Proteus, Klebsiella, Streptococcus, Gardnerella samt Candida.

40

När det gäller risken för att ådraga sig infektioner i det urogenitala området, löper såväl gamla som unga kvinnor större risk än män på grund av det korta avståndet från tarmöppningen till urethraöppningen och vagina.

5

Unga flickor som ännu inte har en utvecklad flora av mjölksyrabakterier i det urogenitala området samt äldre kvinnor, som inte längre har en utvecklad sådan flora är extra utsatta grupper.

10

En annan riskgrupp är individer som behandlats med antibiotika mot någon annan typ av infektion, och därmed fått sin allmänna naturliga mikrobiologiska flora förändrad och då även i det urogenitala området.

15

Ett annat närliggande problem är vaginal kolonisation från tarmöppningen av t ex streptokocker m fl. En stor andel av vuxna kvinnor (~30%) bär på grupp B streptokocker vaginalt. Gravida kvinnor ur denna grupp är därvid en särskild riskgrupp, eftersom fostret eller det nyfödda barnet kan smittas och utveckla en allvarlig infektion.

20

Ett annat närliggande problem är bakteriell vaginos. En stor andel vuxna kvinnor (~10%) lider av detta. Gravida kvinnor med sådana problem utgör en riskgrupp, eftersom tillståndet kan leda till att barnet föds för tidigt, vilket utgör en stor risk för barnets hälsa.

25

Återkommande urinvägsinfektioner är vanligt hos många individer, och förekomsten av sådana kan leda till komplikationer i form av t ex njurskador, om relevant behandling inte kan erbjudas.

30

En naturlig del i profylaxen mot infektioner i det urogenitala området är en förhöjd personlig hygien. Det kan dock vara olämpligt att tvätta underlivet med alltför

35

starka tvålar och baktericida ämnen, varför det kan vara svårt för individen att med konventionella medel tillräckligt minska risken för infektioner.

- 5 Det traditionella sättet att komma tillrätta med de angivna problemen, är att behandla en uppkommen infektion med konventionella antibiotika. Frekvent antibiotikabehandling leder dock ofta till utvecklande av resistentabakteriestammar, vilket kan göra en fortsatt behandling av
- 10 nya infektioner mycket svår. Ett ytterligare problem med antibiotikabehandling är, att många individer uppvisar överkänslighet mot antibiotika. Ett ytterligare problem vid antibiotikabehandling är, att den mikrobiologiska floran i och runt tarmöppningen är komplex och relativt odefinierad.
- 15 Det är därför svårt att ange en profylaktisk behandling för att minska risken för uppkomst av infektioner, som kan vara förorsakade av mikroorganismer från tarmen.

- 20 Det hittills enda tillgängliga sättet att minska risken för infektioner i det urogenitala området har varit genom antibiotikabehandling. Eftersom det emellertid av flera skäl är olämpligt att använda sig av antibiotika i profylaktiskt syfte, föreligger ett stort behov av en alternativ lösning av problemet med att åstadkomma och
- 25 upprätthålla en önskad mikrobiologisk flora i det urogenitala området.

#### TEKNIKENS STÅNDPUNKT:

- 30 Som tidigare sagts är det traditionella sättet att komma tillrätta med de angivna problemen behandling med konventionella antibiotika. Olika alternativa sätt att komma tillrätta med de beskrivna problemen har föreslagits. Till ny metodik hör användandet av bakterier som s.k.
- 35 probiotika som alternativ till antibiotika.

Det är känt att vissa mjölksyrabakterier kan hämma andra mikroorganismer. Tillförsel av sådana mjölksyrabakterier har visat sig förhindra uppkomsten av infektioner såväl på huden som på slemhinnor.

5

Medicinsk användning av utvalda stammar av laktobakterier finns beskrivet i kanadensiska patentet CA 1298556 (Bruce, Reid), där bl a hela celler eller fragment av celler av Lactobacillus används för att behandla eller förebygga uppkomsten av urinvägsinfektioner och tarminfektioner.

10

I internationella patentansökan WO 93/09793 (Reid) beskrivs användning av laktobakterier och skummjölksberedningar för att förebygga urogenitala infektioner.

15

I både CA 1298556 (Bruce, Reid) och WO 93/09793 (Reid) anges som en viktig komponent för behandlingens funktion, att mikroorganismerna ges möjlighet att fästa vid slemhinneväggar, t ex uroepitelceller eller vaginaepitelceller. I CA 1298556 (Bruce, Reid) och WO 93/09793 (Reid) beskrivs emellertid ingenting om hur den aktuella substansen skall appliceras till användaren.

20

I internationella patentansökan WO 92/13577 (Kvanta) beskrivs en tampong eller dambinda, som impregnerats med en kultur av mjölksyraproducerande bakterier företrädesvis av genus *Pediococcus*, som isolerats från friska individer. Tampongen eller dambindan är avsedd för profylaktisk behandling av urogenitala infektioner.

25

30

I WO 92/13577 (Kvanta) beskrivs att tillförda mikroorganismer av *Lactobacillus* är mindre livsdugliga vid teknisk hantering, och den metod som beskrivs avser behandling och profylax runt själva urethramynningen.

35

## KORTFATTAD BESKRIVNING AV UPPFINNINGEN:

Ett ändamål med föreliggande uppfinning är att åstadkomma ett alster av inledningsvis nämnt slag, som syftar till att minska bakteriespridning från tarmöppningen och till urogenitala organ. Detta syfte har genom uppfinningen uppnåtts genom ett alster innefattande mjölksyrabakterier, vilket alster främst utmärks av att mjölksyrabakterierna är anordnade att vid användning av alstret överföras till användarens hud och, i förekommande fall, slemhinnor i perineum för bildande av en mikrobiologisk barriär som försämrar betingelserna för spridning och etablering i perineum av oönskade stammar av mikroorganismer.

Ett alster enligt uppfinningen är således avsett att överföra mjölksyrabakterier till bärarens perineum och därigenom åstadkomma en mikrobiologisk flora, som försämrar livsbetingelserna i perineum för oönskade stammar av mikroorganismer. Därvid förhindras oönskade mikroorganismer från att spridas från bärarens tarmöppning till urogenitalorganen.

Ett alster enligt uppfinningen kan föreligga i form av en beredning såsom en salva, en gel, ett pulver, en suspension, eller liknande vilken beredning kan appliceras på användarens hud och, i förekommande fall, slemhinnor i perineum genom att strykas, strös, sprayas, eller på annat vis.

Mjölksyrabakterierna, eller en beredning innefattande mjölksyrabakterierna kan vara anordnad på en bärare av papper, plast, nonwoven, absorberande eller ickeabsorberande fibervadd, skummaterial, eller liknande. En särskild form av lämpliga bärare utgör därvid absorberande alster såsom blöjor, dambindor, trosskydd, inkontinensskydd, eller liknande. En annan typ av användbar

bärare är tejp.

Mjölksyrabakterierna uppvisar företrädesvis hämmande effekt mot tillväxten av oönskade mikroorganismer i perineum.

5

För uppfinningen lämpliga mjölksyrabakterier innefattar en eller flera stammar ur genera Lactobacillus, Lactococcus, eller Pediococcus. Företrädesvis utgörs emellertid mjölksyrabakterierna av en eller flera stammar ur genera

10

Lactobacillus.

15

Det är vidare möjligt att kombinera mjölksyrabakterierna med ytterligare komponenter såsom exempelvis en pH-sänkande substans eller en hjälpsubstans för underlättande av mjölksyrabakteriernas överlevnad. Ett exempel på en användbar hjälpsubstans är skummjölkspulver.

20

Ett alster enligt uppfinningen kan med fördel kombineras med tillförsel av mjölksyrabakterier lokalt i vagina med hjälp av kapsel, vagitorium, eller liknande medel. Det är vidare fördelaktigt att använda alstret enligt uppfinningen i direkt anslutning till antibiotikabehandling exempelvis av en urogenital infektion.

25

Uppfinningen kan tillämpas för alla typer av absorberande alster vilka är avsedda att bäras i kontakt med perineum på en användare. Därvid kan mjölksyrabakterierna ingå som en komponent i det absorberande alstrets absorptionskropp, vara anbragt i eller på alstrets vätskegenomträngliga

30

höljesskikt, i eller på ett vätsketransportskikt mellan det vätskegenomträngliga höljesskiktet och absorptionskroppen, eller vara anbragt på en särskild bärare, såsom ett tissueskikt, eller liknande. Det absorberande alstre kan exempelvis vara en blöja, en dambinda,

35

inkontinensskydd, eller ett trosskydd. Sådan innefattar vanligen en absorptionskropp som är



i ett hölje, varvid höljet lämpligen innefattar ett vätskegenomträngligt ytskikt över den yta som under användningen är avsedd att vara vänd mot en användare. Vidare är det fördelaktigt om ett vätskespärnskikt, exempelvis i form av en plastfilm, är anordnad vid den motstående ytan som vid användningen är avsedd att vara vänd bort från användaren.

I de fall då mjölksyrabakterierna är anordnade innanför alstrets hölje, är det väsentligt för uppfinningen att bakterierna kan passera genom höljet vid den yta av alstret som är avsedd att anligga mot användarens hud i perineum.

Det har visat sig fördelaktigt om antalet mjölksyrabakterier i det absorberande alstret är mellan  $10^4$  cfu och  $10^{11}$  cfu och företrädesvis mellan  $10^6$  cfu och  $10^{10}$  cfu.

Alternativt kan det absorberande alstret föreligga i form av ett ilägg, vilket lämpligen är försett med medel för fastsättning mot det vätskegenomsläppliga ytskiktet på ett konventionellt absorberande alster. En fördel med att utnyttja ett sådant ilägg, är att det därvid är möjligt att undvika att behöva tillverka ett stort antal olika storlekar och modeller av alster med mjölksyrabakterier.

#### KORT BESKRIVNING AV FIGURER:

Uppfinningen skall i det följande beskrivas mer ingående under hänvisning till de bifogade figurerna.

Fig. 1 visar resultat från interferensförsök mellan utvalda mjölksyrabakterier och oönskade mikroorganismer.

Fig. 2 visar schematiskt uppbyggnaden av en testprodukt enligt uppfinningen i form av ett ilägg.

# DETALJERAD BESKRIVNING AV UPPFINNINGEN:

5 Syftet med föreliggande uppfinning är att åstadkomma ett alster av inledningsvis nämnt slag, som syftar till att med hjälp av mikrobiologisk antagonism minska bakteriespridning från tarmöppningen till urogenitala organ. Detta syfte har genom uppfinningen uppnåtts genom ett alster, som innefattar mjölksyrabakterier. Alstret är avsett att användas regelbundet och vid användning vara i kontakt med
10 användarens hud i perineum. Med regelbunden användning kan i detta fall avses daglig eller nästan daglig användning av alster enligt uppfinningen. Därvid tillförs sagda mjölksyrabakterier till användarens perineum och åstadkommer och underhåller där en mikrobiologisk flora,
15 som försämrar livsbetingelserna i perineum för oönskade mikroorganismer, och därvid förhindrar dessa att spridas från tarmöppningen till urogenitalorganen.

20 Exempel på species som associeras till urogenitala infektioner är *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermis*, grupp B streptokocker, *Enterokocker*, *Candida sp.*, *Klamydia sp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* och *Bacteroides sp.*

25 Uppfinningen grundar sig som tidigare sagts på mikrobiologisk antagonism. Detta innebär, att den ena mikroorganismen eller kombinationer av mikroorganismer hämmar andra mikroorganismer. En antagonistisk stam skall
30 uppvisa tillväxthämmande effekt med gängse interferensteknik på flera av ovan nämnda oönskade mikroorganismer. Andra krav på en lämplig antagonistisk mikroorganism är överlevandeförmåga vid lagring och tillväxtförmåga eller förmåga att behålla sin aktivitet i
35 ett alster vid användning.

Antagonistiska mikroorganismer kan vara naturligt förekommande organismer, som är icke-toxiska och ej utövar någon negativ biologisk effekt på människa i form av infektion eller hudförändringar. Antagonistiska mikroorganismer kan emellertid även vara framställda genom biotekniskt förfarande.

Det har visat sig, att vissa stammar av mjölksyrabakterier ger en kraftigt hämmande effekt på oönskade bakteriестammar i användarens perineum. Den hämmande effekten grundar sig på att mjölksyrabakterier innehar ett antal antagonistiska egenskaper som verkar genom olika mekanismer såsom minskning av pH t ex genom produktion av mjölksyra, konkurrens om tillgängliga näringsämnen, minskning av redox-potentialen, produktion av väteperoxid, produktion av specifika hämmande ämnen eller komponenter såsom enzymer, toxiner eller bakteriociner samt konkurrens om tillgängliga bindningssäten. Genom att tillsätta en ytterligare pH-sänkande substans, kan den antagonistiska effekten i vissa fall ytterligare förhöjas.

Genom att till alster enligt uppfinningen tillsätta mjölksyrabakterier, som uppvisar antagonistiska egenskaper mot oönskade mikroorganismer, som är närvarande i användarens perineum, kan tillväxten av de oönskade mikroorganismerna hämmas. Även viss avdödning av mikroorganismer av oönskade species kan därvid ske. De tillsatta mikroorganismerna måste då vara tillsatta i sådan mängd och ha sådan aktivitet, att den önskade effekten uppnås. Normalt erhålls denna effekt, då antalet antagonistiska mikroorganismer per alster överstiger  $10^6$  cfu, företrädesvis  $10^8$  cfu och helst  $10^9$  cfu.

En fördel med att använda antagonistiska mikroorganismer är, att man undviker ett oönskat selektionstryck på mikromiljön såsom favorisering av potentiellt

sjukdomsframkallande mikroorganismer och därmed risk för utveckling av patogena stammar, som är resistenta mot antibiotika och kemofarmaka. Eftersom det antimikrobiella systemet bygger på en naturlig, biologisk process, minskas risken för ekologiska och toxiska störningar på miljön.

Ett alster enligt uppfinningen kan innefatta en bärare i form av t ex ett konventionellt trosskydd med eller utan ett vätsketätt baksidesskikt och innefattande ett absorberande skikt innehållande 100-200 g/m<sup>2</sup> kemitermomekanisk massa blandad med 0-10% superabsorberande pulver. Den sida av produkten som är avsedd att vara vänd mot användaren innefattar mjölksyrabakterier i en koncentration, som bör vara i storleksordningen 10<sup>4</sup>-10<sup>11</sup>, företrädesvis 10<sup>6</sup>-10<sup>10</sup> cfu per produkt. Ett alster enligt uppfinningen kan även innefatta en ej absorberande bärare belagd med mjölksyrabakterier. Vidare kan ett alster enligt uppfinningen innefatta en självhäftande bärare, eller en plastfilm. Ett ytterligare utförande av ett alster enligt uppfinningen kan innefatta en bärare i form av en salva eller gel, som appliceras på användaren på konventionellt sätt. Alstret kan även vara i form av en spraysuspension, som appliceras på användaren t ex med hjälp av sprayflaska eller motsvarande utrustning. Alstret kan även vara i form av ett pulver, som appliceras på användare på lämpligt sätt. Oavsett utformningen i övrigt kan ett alster enligt uppfinningen företrädesvis utformas för att innefatta ett lämpligt hjälpämne för mikroorganismernas överlevnad. Ett sådant hjälpämne kan t ex. vara skummjölkspulver. Oavsett utformningen i övrigt kan ett alster enligt uppfinningen även innefatta en lämplig pH-sänkande substans för att ytterligare öka den antagonistiska effekten.

#### EXEMPEL:

Följande exempel är avsedda att närmare illustrera effekten

av ett alster enligt uppfinningen.

Exempel 1

5 För att studera bakteriell antagonism genomfördes försök enligt metoden "agar overlay". Metoden bygger på, att den tillväxthämmande substansen, som produceras av mjölksyrabakterierna, diffunderar genom ett agarskikt och hämmar tillväxten av testorganismerna.

10

Mjölksyrabakterier, 3 stammar av *Lactobacillus*, benämnda LB13, LB14, resp LB16 och 5 stammar av *Lactococcus*, benämnda L3, L4, L5, L9 resp. L26, odlades till en övernattskultur i näringsbuljong från Merck. *Lactococcus* odlades därvid i M17 och *Lactobacillus* odlades i MRS. Agar (2%) av M17 resp MRS (25 ml) blandades med 1,0 ml av respektive bakterie och gjöts i en petriskål. Agarplattorna inkuberades över natt i 37°C. Plattorna med MRS i inkuberades i CO<sub>2</sub>-atmosfär. Kontrollplattor bereddes på motsvarande sätt men utan mjölksyrabakterier. Ett nytt lager med 25 ml agar gjöts ovanpå det befintliga lagret i petriskålarna och fick stelna.

15

20

Testorganismerna i form av gramnegativa bakterier av resp. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp och *Proteus* spp, resp. 100, 91 och 50 stammar, odlades upp i buljong, och en spädning motsvarande 10<sup>7</sup> cfu/ml bereddes i Bertanitrag. Därefter stämplades testbakterierna på det nya agarlagret med hjälp av en s k "steers steel pin replicator" (Steers E et al., J. Antibiot Chemother 1979,9,307). Plattorna inkuberades i 37°C under 24 timmar. Efter inkubering avlästes plattorna och jämfördes med kontrollplattorna. För resp testorganism registrerades vid avläsning "växt", "hämning" eller "nollväxt". I alla agarlager mättes pH, och plattor med pH under 5,0 testades om med pH-justerad agar, dvs. agar till vilken tillsatts en mindre mängd glukos för

30

35

att motverka pH-sänkning. Den procentuella andelen av totala antalet testorganismer som hämmats eller gett nollväxt beräknades.

5 I diagrammet i fig. 1 visas hur stor andel av de olika stammarna av *Escherichia coli*, *Klebsiella* och *Proteus* som hämmades av närvaron av de utvalda stammarna av genera *Lactobacillus* och *Lactococcus*. Därvid framgår att *Lactobacillus*-stammarna LB13 och LB16 uppvisar en hämmande  
10 effekt på i det närmaste samtliga patogena stammar. Den *Lactobacillus*-stam som benämndes LB14 hämmade tillväxten av samtliga *E.coli*-stammar, ca 80% av *Proteus*-stammarna och drygt 30% av *Klebsiella*-stammarna. Samtliga använda *Laktococker* och *Laktobaciller* verkade tillväxthämmande för  
15 någon andel av de patogena stammarna. Av *Lactococcus*-stammarna erhöles hämning av störst andel patogener med L26 och L9, vilka båda verkade hämmande på i det närmaste alla *E. coli*-stammar och på en stor andel av *Klebsiella*-stammarna.

20

### Exempel 2

För att studera överföring av mjölksyrabakterier till perineum vid användning av trosskydd gjordes följande  
25 försök. Samtliga testpersoner var kvinnor i åldern 3 - 60 år, och försöket gjordes i förekommande fall mellan testpersonernas menstruationsperioder. Testprodukter tillverkades av konventionella trosskydd med ett vätskegenomsläppligt ytmaterial, ett vätsketätt  
30 baksidesskikt och ett däremellan befintligt absorberande skikt av 100 - 200 g/m<sup>2</sup> kemisk cellulosamassa. På testproduktens absorberande sida sprayades en suspension av utvalda mjölksyrabakterier i en koncentration av 10<sup>9</sup> cfu per produkt.

35

För att mäta förekomsten av mjölksyrabakterier i perineum

hos testpersonerna utfördes s.k. swab-prov. Därvid samlades bakterier upp genom att en steril pinne med en bomullstopp som doppats i steril koksaltlösning ströks över en definierad yta på huden. Förekomsten av mjölksyrabakterier i perineum hos 20 testpersoner mättes på detta sätt för att erhålla ett s k 0-prov. Därefter bar testpersonerna trosskyddet i 5 timmar under en förmiddag. Trosskyddet togs bort och förekomsten av mjölksyrabakterier mättes igen, direkt efter avlägsnandet av trosskyddet. Detta prov benämns prov 1. Efter ytterligare 4-5 timmar togs ytterligare ett prov, som benämns prov 2. Typen av mjölksyrabakterier identifierades vid varje provtagning för att säkerställa, att ingen av testpersonerna var naturlig bärare av den utvalda typ av mjölksyrabakterier, som tillsatts i testprodukterna. Den identifieringsmetod som användes var API (API-system, La Balme les Grottes, 38390 Montalieu, Vercieu, Frankrike).

Resultaten av mätningarna definieras i Tabell 1.

Tabell 1		Förekomst av MSB* i Perineum (cfu)		
FP	Flora	0-prov	Prov 1	Prov 2
1	Tillsatt MSB	0	0	0
	Egen MSB	0	0	0
2	Tillsatt MSB	0	4,0x10 <sup>1</sup>	0
	Egen MSB	0	0	0
3	Tillsatt MSB	0	7,2x10 <sup>3</sup>	1,6x10 <sup>2</sup>
	Egen MSB	0	0	0
4	Tillsatt MSB	0	0	0
	Egen MSB	0	0	0
5	Tillsatt MSB	0	1,1x10 <sup>2</sup>	5,0x10 <sup>1</sup>
	Egen MSB	0	0	0
6	Tillsatt MSB	0	5,0x10 <sup>1</sup>	3,0x10 <sup>1</sup>
	Egen MSB	+	+	0

5

10

15

7	Tillsatt MSB Egen MSB	0 +	$3,2 \times 10^2$ +	$1,3 \times 10^3$ +
8	Tillsatt MSB Egen MSB	0 0	$2,7 \times 10^3$ 0	$6,0 \times 10^2$ 0
9	Tillsatt MSB Egen MSB	0 +	$3,2 \times 10^3$ 0	$1,0 \times 10^1$ +
10	Tillsatt MSB Egen MSB	0 +	$7,6 \times 10^2$ +	$7,0 \times 10^1$ +
11	Tillsatt MSB Egen MSB	0 +	$8,4 \times 10^3$ +	$7,0 \times 10^1$ +
12	Tillsatt MSB Egen MSB	0 0	$3,5 \times 10^3$ 0	$8,0 \times 10^1$ 0
13	Tillsatt MSB Egen MSB	0 +	$2,4 \times 10^2$ +	$3,0 \times 10^2$ +
14	Tillsatt MSB Egen MSB	0 +	0 +	0 +
15	Tillsatt MSB Egen MSB	0 +	$2,1 \times 10^2$ +	$8,0 \times 10^1$ +
16	Tillsatt MSB Egen MSB	0 0	$1,6 \times 10^4$ 0	$4,0 \times 10^3$ 0
17	Tillsatt MSB Egen MSB	0 +	$6,0 \times 10^2$ +	$1,5 \times 10^2$ +
18	Tillsatt MSB Egen MSB	0 0	$9,3 \times 10^2$ 0	$1,0 \times 10^1$ 0
19	Tillsatt MSB Egen MSB	0 0	$4,0 \times 10^1$ 0	$1,0 \times 10^1$ 0
20	Tillsatt MSB Egen MSB	0 0	$7,2 \times 10^3$ 0	$7,0 \times 10^1$ 0
	Antal FP med tillsatt MSB	0	17	16

\*MSB = mjölksyrabakterier

0 = inga mjölksyrabakterier funna hos testpersonen



+ = förekomst av egna MSB hos testpersonen

5 Ur Tabell 1 framgår att de till testprodukterna tillförda utvalda mjölksyrabakterierna aktiveras då testprodukterna bärs av testpersonerna, och att de utvalda mjölksyrabakterierna överförs till perineum och återfinns där, även en längre tid efter det att testprodukten avlägsnats.

10 Exempel 3

15 En klinisk studie utfördes för att belysa effekten av tillförsel av mjölksyrabakterier på den uro-perineala floran hos barn med ryggmärgsbråck. Studien var blind, randomiserad och med cross-over design. 23 barn i åldern 2-17 år deltog. Samtliga barn var blöjbärare. Testprodukter i form av ilägg med resp. utan mjölksyrabakterier placerades närmast huden i den ordinarie blöjan.

20 Uppbyggnaden av det använda ilägget 1 visas i figur 2. Överst, närmast huden på bäraren, är anordnat ett vätskegenomsläppligt ytskikt 2 i form av ett nonwovenmaterial. Ett tunt tissuelager 3 är anordnat närmast innanför ytskiktet 2. Vidare innefattar ilägget 1  
25 en absorptionskropp 4 bestående av en blandning av cellulosafloffmassa och superabsorberande material. På den yta av absorptionskroppen 4 vilken är vänd mot tissuelagret 3 är anbragt ett skikt av frystorkat mjölkpulver 5, med eller utan inblandning av frystorkade utvalda  
30 mjölksyrabakterier i en koncentration av  $10^9$  cfu per ilägg. Tissuelagret 3, absorptionskroppen 4 och mjölkpulvret 5 innesluts mellan det vätskegenomsläppliga ytskiktet 2 och ett likaledes vätskegenomsläppligt bottenskikt 6, av nonwovenmaterial.

35

För att kunna fästas inuti de testande barnens blöjor, är

ilägget 1 försett med två strängar av fastsättningslim 7, anordnade på den yta av bottenskiktet 6 vilken är avsedd att vändas mot blöjan. Innan appliceringen av ilägget 1 i en blöja, skyddas fastsättningslimmet 7 av ett releasepapper 8.

Absorptionskroppen 4 formades som ett absorberande skikt av 150 g/m<sup>2</sup> kemitermomekanisk massa blandad med 10% superabsorberande pulver. På absorptionskroppens 4 mot tissuelagrets 3 vända yta ströddes det frystorkade mjölkpulvret, i förekommande fall blandat med frystorkade mjölksyrabakterier. Tissuelagret 3, med en ytvikt av ca 20 g/m<sup>2</sup> placerades ovanpå mjölkpulvret. Ytskiktet 2 och bottenskiktet 6 utgjordes av ett nonwoven-material med en ytvikt av ca 17 g/m<sup>2</sup> vilket laminades på båda sidor av den absorberande enheten 3-5. De sålunda framställda iläggen 1 var timglasformade med en största bredd av ca 9 cm, en minsta bredd av ca 6,5 cm samt en längd av ca 24 cm.

Testperioderna var 6 + 6 veckor med en mellanperiod på 3 veckor däremellan. Före, respektive under testperioderna (med 2 veckors intervall), gjordes urinodling och därtill odlades kvantitativt från perineum och urethramynningen. Antal erhållna bakterier överfördes till en måttskala mellan 0 och 5, där 0 anger cfu < 10<sup>2</sup>, 1 anger cfu mellan 10<sup>2</sup> och 10<sup>3</sup> osv.

Resultaten framgår av Tabell 2.

30

35

Tabell 2		Ilägg utan MSB*		Ilägg med MSB*		
Bakterie-grupp	Lokal	M	SD	M	SD	Signi-fikans
Poten-tiella Urinvägs-patogener	Perineum	1,93	0,84	1,52	0,89	Ja
	Urethra	1,62	1,12	1,29	0,95	Nej
	Urin	1,93	1,72	1,43	1,39	Ja

\*MSB = mjölksyrabakterier

M = medelvärde

SD = standardavvikelse

Ur Tabell 2 framgår att ilägget med utvalda mjölksyrabakterier åstadkommer en statistiskt signifikant ( $p < 0,05$ ) reduktion av antalet potentiella urinvägspatogener (PUP) i perineum och i urinen.

Uppfinningen skall inte anses vara begränsad till de här beskrivna exemplen, utan en rad modifikationer och ytterligare utföringsformer är tänkbara inom ramen för de efterföljande patentkraven.

PATENTKRAV

5

10

1. Alster innefattande mjölksyrabakterier vilket alster är anordnat för att bäras i kontakt med en användares hud i perineum, k ä n n e t e c k n a t av att mjölksyrabakterierna är anordnade att vid användning av alstret överförs till användarens hud och, i förekommande fall, slemhinnor i perineum för bildande av en mikrobiologisk barriär som försämrar betingelserna för spridning och etablering i perineum av oönskade stammar av mikroorganismer.

15

2. Alster enligt krav 1, varvid alstret är anordnat att vid användning etablera och underhålla en mikroflora av mjölksyrabakterier i användarens perineum.

20

3. Alster enligt krav 1 eller 2, i form av en beredning såsom en salva, en gel, ett pulver, en suspension, eller liknande vilken beredning kan appliceras på användarens hud i perineum genom att strykas, strös, sprayas, eller på annat vis.

25

4. Alster enligt krav 1, 2 eller 3, varvid mjölksyrabakterierna är anordnade på en bärare av papper, plast, nonwoven, absorberande eller ickeabsorberande fibervadd, skummaterial, eller liknande.

30

5. Alster enligt krav 4, varvid bäraren är ett absorberande alster såsom en blöja, en dambinda, ett trosskydd, ett inkontinensskydd, eller liknande.

35

6. Alster enligt krav 4, varvid bäraren är en tejp.

40

7. Alster enligt något av föregående krav, varvid mjölksyrabakterierna uppvisar hämmande effekt mot oönskade mikroorganismer i perineum.

8. Alster enligt något av föregående krav, varvid mjölksyrabakterierna innefattar en eller flera stammar ur genera *Lactobacillus*, *Lactococcus*, eller *Pediococcus*.

5 9. Alster enligt krav 8, varvid mjölksyrabakterierna utgörs av en eller flera stammar ur genera *Lactobacillus*.

10. Alster enligt något av föregående krav, innefattande en pH-sänkande substans.

10

11. Alster enligt något av föregående krav, innefattande en hjälpsubstans för underlättande av mjölksyrabakteriernas överlevnad.

15

12. Alster enligt krav 11, varvid hjälpsubstansen utgörs av skummjörkspulver.

20

13. Absorberande alster såsom en dambinda, ett trosskydd, ett ilägg, eller ett inkontinensskydd,  
k ä n n e t e c k n a t av att mjölksyrabakterier är anordnade att överföras via den yta (2) av alstret som är avsedd att vara vänd mot användaren, varvid mjölksyrabakterierna under användning av alstret kan överföras från alstret till användarens hud i perineum.

25

14. Absorberande alster enligt krav 13, varvid mjölksyrabakterier är anordnade i eller på ett i alstret ingående vätskegenomsläppligt höljesskikt (2).

30

15. Absorberande alster enligt krav 13 eller 14, varvid mjölksyrabakterier är anordnade i eller på en i alstret ingående absorptionskropp (4).

35

16. Absorberande alster enligt något av kraven 13-15, varvid antalet mjölksyrabakterier i alstret är mellan  $10^4$  och  $10^{11}$  cfu och företrädesvis mellan  $10^6$  och  $10^{10}$  cfu.

## SAMMANFATTNING

5

10

15

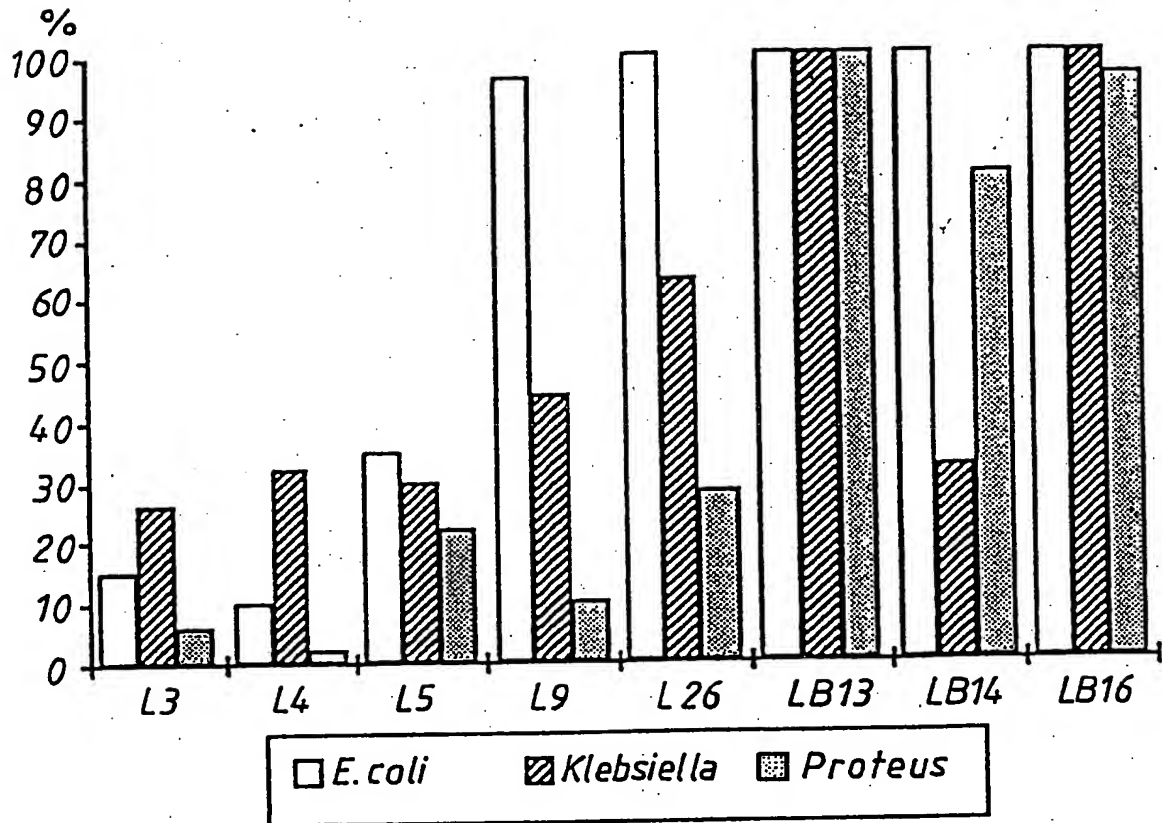
20

Föreliggande uppfinning hänför sig till alster, som appliceras i en användares perineum, och som syftar till att minska risken för spridning av potentiellt infektionsframkallande mikroorganismer från användarens tarmöppning och framåt mot urogenitala organ genom att i perineum åstadkomma en mikrobiologisk barriär, som minskar sådan bakteriespridning. Ett alster enligt uppfinningen kan innefatta en bärare t. ex. ett konventionellt trosskydd med mjölksyrabakterier i en koncentration av  $10^4 - 10^{11}$  cfu per produkt eller en ej absorberande bärare belagd med mjölksyrabakterier. Vidare kan ett alster enligt uppfinningen innefatta en plastfilm, en salva eller gel, en spray-suspension eller ett pulver, som appliceras på användaren på lämpligt sätt. Alstret kan innefatta ett lämpligt hjälpämne för mikroorganismernas överlevnad. t ex. skum-mjölkspulver och en lämplig pH-sänkande substans för att ytterligare öka den antagonistiska effekten.

(Fig. 2)

25

1/2


FIG. 1

2/2

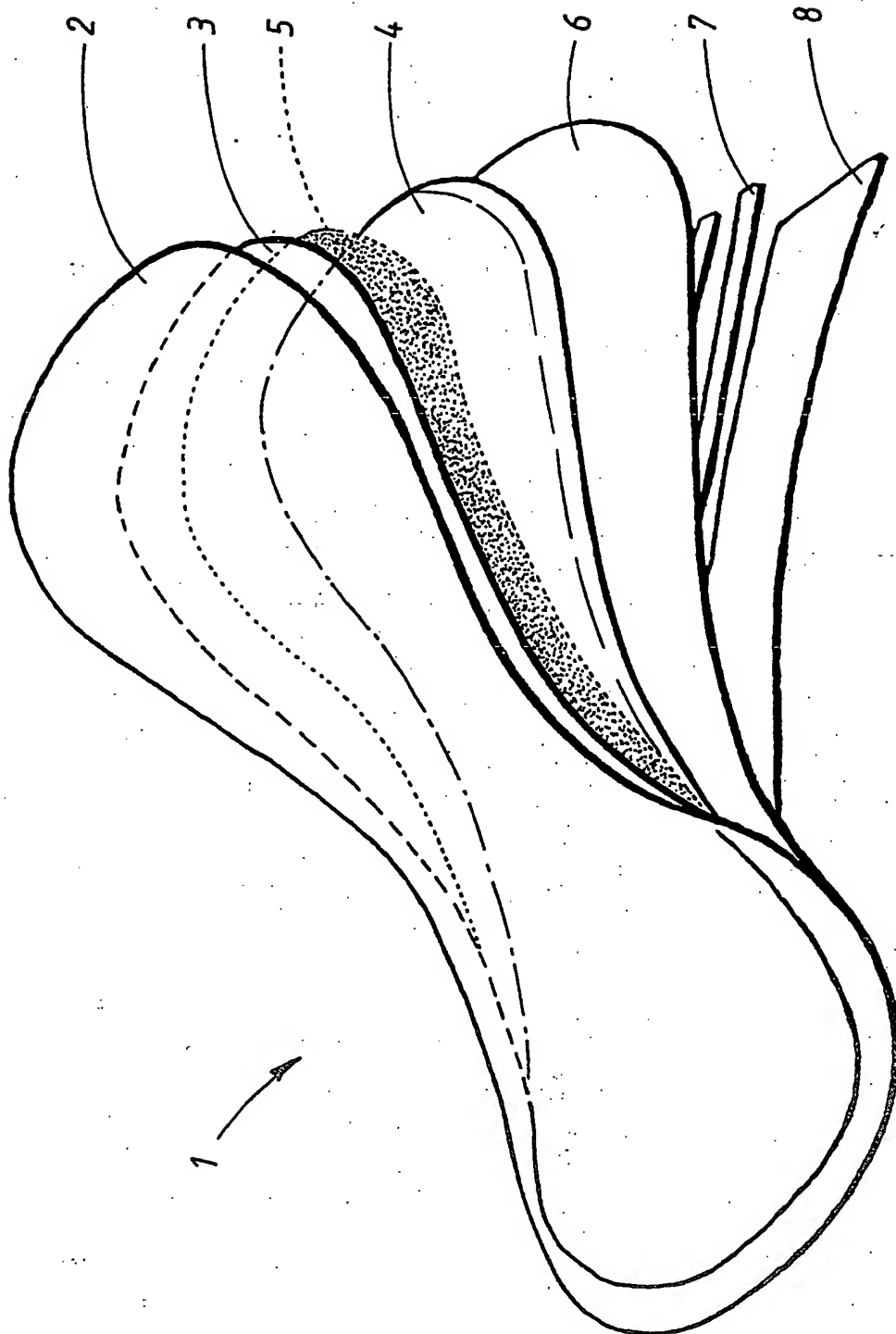


FIG. 2